

Travail du laboratoire de Bactériologie (Professeur LISBONNE)
et de la Clinique des maladies contagieuses
des Hôpitaux de Montpellier

Contribution expérimentale à l'étude de la strychnothérapie intensive de la diphtérie maligne

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine
de Montpellier

le 16 juillet 1936

PAR

ANDRÉ SAUVY

Interne des Hôpitaux de Montpellier

né le 11 septembre 1908 à Spéracèdes (Alpes-Maritimes)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**EXAMINATEURS
DE LA THÈSE**

MM. LISBONNE, professeur, président.
RIMBAUD, professeur.
LEENHARDT, professeur.
JANBON, prof. agrégé.

Assesseurs

MONTPELLIER

IMPRIMERIE DE LA CHARITÉ

(PIERRE ROUGE)

1936



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Travail du laboratoire de Bactériologie (Professeur LISBONNE)
et de la Clinique des maladies contagieuses
des Hôpitaux de Montpellier

Contribution expérimentale à l'étude de la strychnothérapie intensive de la diphtérie maligne

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine
de Montpellier

le 16 juillet 1936

PAR

ANDRÉ SAUVY

Interne des Hôpitaux de Montpellier

né le 11 septembre 1908 à Spéracèdes (Alpes-Maritimes)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**EXAMINATEURS
DE LA THÈSE**

MM. LISBONNE, professeur, président.
RIMBAUD, professeur.
LEENHARDT, professeur.
JANBON, prof. agrégé.

Assesseurs

MONTPELLIER

IMPRIMERIE DE LA CHARITÉ

(PIERRE ROUGE)

1936

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Professeurs

Anatomie	MM. J. DELMAS
Histologie	TURCHINI.
Physiologie	L. HÉDON
Chimie biologique et médicale.....	CRISTOL.
Physique médicale	PECH.
Anatomie pathologique	GRYNFELTT.
Microbiologie.....	LISBONNE.
Pathologie et thérapeutique générales	BOSC.
Thérapeutique et matière médicale	BOUDET.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	PUECH.
Hygiène	CARRIEU.
Médecine légale et médecine sociale	GAUSSEL.
Pathologie médicale et clinique propédeutique	GIRAUD.
Clinique médicale.....	VIRES, asses.
	RIMBAUD.
Clinique chirurgicale.....	MASSABUAU.
	RICHE.
Clinique obstétricale	P. DELMAS.
Clinique des maladies mentales et nerveuses	EUZIÈRE, <i>doyen</i>
Clinique des maladies des enfants et hygiène du premier âge.....	LEENHARDT.
Clinique de dermatosyphiligraphie.....	MARGAROT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	ETIENNE.
Clinique des maladies des voies urinaires	JEANBRAU.
Clinique gynécologique	LAPEYRE.
Clinique ophtalmologique	VILLARD.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....	TERRACOL.
Matière médicale (ch. de c.).....	CABANNES.
Radiologie (ch. de c.).....	LAMARQUE.
Anatomie (ch. de c.).....	LAUX.
Histologie (ch. de c.).....	GRANEL.

Honorariat

Professeurs honoraires :

MM. RODET, TÊDENAT, VALLOIS, FORGUE, ESTOR,
BERTIN-SANS et GALAVIELLE.

Chargés de cours complémentaires

Pathologie expérimentale	MM. PAGÈS.
Pathologie externe	AIMES.
Médecine opératoire	SOUBEIRAN, <i>ag. libre.</i>
Accouchements	COLL DE CARRÈRA.
Clinique phthisiologique	GAUSSEL, <i>prof.</i>
Clinique propédeutique médicale.....	BOULET.
Clinique des maladies contagieuses.....	JANBON.
Stomatologie.....	D ^r WATON.

Agrégés en exercice

Médecine.....	MM. BOULET.	Chirurgie.....	MM. AIMES.
	PAGÈS.		MOURGUE-MOLINES.
	JANBON		GUIBAL.
	BAUMEL.		ROUX.
	VIDAL.	Obstétrique	COLL DE CARRERA
		Bactériologie.....	CARRÈRE.

Examineurs de la thèse

MM. LISBONNE, *prof., président.* | MM. LEENHARDT, *agrégé.*
RIMBAUD, *prof.* | JANBON, *prof. agrégé.*

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

A MON PÈRE
LE DOCTEUR J. SAUVY

AVANT-PROPOS

A l'heure de ma thèse inaugurale, proche de celle où je devrai quitter la Faculté et les Hôpitaux pour entrer dans la carrière médicale, j'ai trop hautement conscience de l'étendue de la dette de gratitude contractée envers tous ceux qui furent mes Maîtres pour prétendre ici m'en acquitter.

Comment n'omettre aucun de ceux qui, par leur enseignement, leur exemple ou leurs conseils, ont contribué à ma formation médicale et acquis un titre à ma reconnaissance ?

Je veux cependant assurer d'abord Monsieur le Professeur RIMBAUD de ma très vive gratitude et de mon respectueux attachement. Je devrai à mon stage d'externe puis d'interne dans son service le meilleur de ma formation clinique et, comme tous ceux qui eurent le privilège de compter parmi ses collaborateurs même les plus modestes, j'emporterai précieusement le fruit de son enseignement lumineux au lit du malade. C'est dire que je sens tout le prix de l'honneur qu'il m'a fait en acceptant aujourd'hui de faire partie de mon jury de thèse.

Monsieur le Professeur LISBONNE a bien voulu en être le Président. En m'ouvrant son laboratoire il m'a donné les moyens matériels d'entreprendre ce travail. Je n'oublierai pas que, sans ses directives et ses conseils éclairés, il n'eut pas été possible à l'expérimentateur novice que je suis de le mener à bien.

Que Monsieur le Professeur LEENHARDT, auquel je suis redevable des connaissances dont son précieux enseignement m'a fait bénéficier dans l'étude de la pédiatrie, pendant mon stage d'interne à la clinique des maladies des enfants, trouve ici l'expression de mes remerciements, qui s'adresse encore à tous les Maîtres dont j'eus le privilège d'être le collaborateur au cours de mes années d'externat et d'internat.

Ma reconnaissance envers M. le Professeur Agrégé JANBON s'exerce à un double titre : je lui dois l'instruction théorique acquise au cours de ma première année de préparation à l'internat et, d'autre part, c'est lui qui a inspiré ce travail, dont l'idée est née dans son esprit toujours ouvert aux novations les plus hardies de la science médicale.

J'évoque, en exprimant ma gratitude à mes autres conférenciers d'externat et d'internat, l'atmosphère à la fois studieuse et familière des « conférences » qui rendait agréables les heures de difficile labeur. Je ne saurais oublier qu'ils furent les artisans du succès qui m'a permis d'entrer dans un internat où j'ai trouvé toujours d'excellents camarades et souvent des amis très chers.

A. S.

TABLE DES MATIÈRES

Introduction	II
Historique	13

CHAPITRE PREMIER

Méthodes et techniques d'expérimentation	19
--	----

CHAPITRE II

Comptes rendus expérimentaux	25
A) <i>Tolérance des cobayes à la strychnine au cours de l'intoxi-</i> <i>cation diphtérique</i>	25
a) Cobayes préparés par injection d'une dose de toxine pure n'entraînant la mort qu'après un délai pro- longé	25
b) Cobayes préparés par injection de toxine atténuée.	27
Conclusions	29
B) <i>Action de la strychnothérapie sur l'évolution de l'intoxi-</i> <i>cation diphtérique expérimentale</i>	32
Comptes rendus expérimentaux	33
Conclusions	34

CHAPITRE III

Essai d'interprétation pathogénique	37
1. <i>Hypothèse de la phylaxie</i>	<i>38</i>
2. <i>Hypothèse de l'antidotisme</i>	<i>40</i>
3. <i>Hypothèse de l'antagonisme</i>	<i>41</i>
<i>Conclusions</i>	<i>44</i>
Conclusions	47
Bibliographie	49

INTRODUCTION

Le traitement strychnique intensif est actuellement entré dans l'arsenal thérapeutique de la diphtérie maligne.

En fait, la strychnine est depuis fort longtemps utilisée dans la diphtérie ; mais, qu'il s'agisse d'angine diphtérique banale, de diphtérie maligne et toxique, ou de paralysies diphtériques, les thérapeutes, jusqu'à ces dernières années, la prescrivaient à doses très faibles, basées sur le dogme de la très grande toxicité de cet alcaloïde.

Les doses communément prescrites étaient de 1 à 6 milligrammes par jour chez l'adulte, de 1 à 3 milligrammes chez l'enfant de 5 à 10 ans, de un demi à un milligramme chez l'enfant de 1 à 5 ans. Encore recommandait-on, dans la crainte d'accidents toxiques graves, rendus possibles par une susceptibilité particulière au médicament, d'utiliser la méthode des doses progressivement croissantes en débutant par des quantités vraiment infinitésimales.

Employée selon ses modalités, la strychnothérapie avait dans la diphtérie une efficacité plus que douteuse ; elle y jouait le rôle d'une médication adjuvante, accessoire, prenant place, dans la hiérarchie thérapeutique, loin derrière la sérothérapie spécifique, l'adrénaline et les autres médications symptomatiques.

Il apparaît aujourd'hui qu'un traitement strychnique à hautes doses est possible, la toxicité de la strychnine étant beaucoup moins grande qu'on ne croyait, tout au moins dans certaines

circonstances pathologiques, où l'expérience clinique a permis de constater une nette augmentation de la tolérance à ce médicament.

Dans le traitement jusqu'alors si décevant des diphtéries malignes cette strychnothérapie intensive, combinée à la sérothérapie, s'avère d'une remarquable efficacité.

De l'expérience clinique se dégagent donc nettement deux faits, savoir que : d'une part, la strychnine, à condition qu'on l'administre précocement et à doses élevées, subtoxiques, se montre très efficace dans le traitement des diphtéries graves ; d'autre part, ces doses sont pratiquement dépourvues de danger par suite, semble-t-il, d'une augmentation de la tolérance des organismes imprégnés de toxine diphtérique, à l'égard de cet alcaloïde.

Il n'y a qu'un pas à franchir pour déduire de ces faits que la strychnine exerce sur l'intoxication diphtérique une action d'atténuation, et qu'inversement, un organisme modifié par l'existence de cette intoxication, tolère sans inconvénient des doses de strychnine capables par elles-mêmes, en d'autres circonstances, de provoquer des accidents et de mettre la vie en danger.

Etait-il possible de compléter sur ces points l'expérience clinique par l'expérimentation sur l'animal ? C'est le problème qui a été à la base de ce travail et que nous pensons avoir en partie résolu par les quelques résultats expérimentaux que nous rapportons.

HISTORIQUE

C'est, semble-t-il, PAISSEAU qui, le premier, au début de 1934, appliqua la strychnothérapie intensive au traitement de la diphtérie maligne. Depuis près de deux ans, chez tous les enfants atteints de diphtérie maligne, admis dans son service de l'hôpital Trousseau, la strychnine fut prescrite à des doses dépassant de beaucoup celles données habituellement.

Dans une communication à la séance de la Société de Pédiatrie du 29 janvier 1935, cet auteur, avec BRAILLON et VAILLE, donne sur le traitement des diphtéries malignes par la strychnine à hautes doses les précisions suivantes : « Dans les formes communes graves, l'emploi de la strychnine à la dose de un demi milligramme par kilogramme de poids corporel et par jour est bien toléré. Commencé précocement et poursuivi pendant toute la période critique de la diphtérie, ce traitement semble éviter les complications graves de la convalescence : paralysies généralisées et syndrome secondaire malin. Dans les formes malignes hypertoxiques, il peut être nécessaire d'atteindre des doses plus élevées. Sur 9 diphtéries malignes traitées par cette méthode, 5 ont guéri : cette médication, toutefois, ne peut être utilisée que chez des malades soumis à une surveillance incessante. »

A la séance de la Société médicale des Hôpitaux du 10 janvier 1935, au cours de la discussion consécutive à une communication de DEBRÉ, RAMON et UHRY « à propos des paralysies diphtériques », LESNE rapporte également une observation montrant les effets favorables de la strychnothérapie intensive dans

un cas de diphtérie maligne, chez un enfant de 9 ans, cas où la sérothérapie s'était avérée impuissante, et il conclut que « les indications de la sérothérapie sont très limitées dans les paralysies diphtériques et que la strychnine à hautes doses constitue une médication de choix ».

Enfin, tout récemment, la thèse de FRANK JANNETTE-WALEN, « Strychnine et strychnothérapie intensive, application au traitement de la diphtérie maligne », constitue sur cette question un travail extrêmement documenté. Il résume l'expérience de deux années d'application hospitalière dans le service de PAISSEAU, rapporte 48 observations détaillées de diphtéries traitées par la strychnothérapie et formule les règles précises de cette thérapeutique. Nous croyons utile de rapporter ici un bref compte rendu des conclusions de ce travail :

« Toutes les angines présentant un caractère quelconque de malignité, sont justiciables d'un traitement strychnique intensif. Une seule contre-indication, l'association à un croup.

« Le traitement peut être appliqué également aux complications de la diphtérie maligne (syndromes toxiques, paralysies) si les malades ne sont vus qu'à ce moment. Mais dans ces conditions les résultats obtenus deviennent essentiellement aléatoires.

« Les doses doivent être proportionnées à la gravité de l'angine et au poids de l'enfant. Le tableau suivant indique les doses quotidiennes à administrer, calculées par kilogramme de poids corporel, suivant la gravité de l'angine.

« Angines hypertoxiques : 1 mmg. 25 à 2 mmg.

dose maxima : 80 mmg.

« Angines malignes types : 0 mmg. 8 à 1 mmg.

dose maxima : 50 mmg.

« Angines communes graves : 0 mmg. 5 à 0 mmg. 6

« La dose quotidienne doit être répartie et fractionnée au cours de la journée. Là encore chaque dose sera déterminée par le poids de l'enfant, l'âge et la gravité de l'angine :

« On ne dépassera pas un milligramme par injection chez les nourrissons et jusqu'à un an et demi, — 2 mmgs par injection jusqu'à trois ans.

« Jusqu'à 5 à 6 ans, la dose sera de 3 mngs dans les angines malignes, 4 mngs dans les angines hypertoxiques où l'on veut faire une dose totale très élevée.

« Chez les enfants plus âgés, on pourra aller jusqu'à 5 mngs par injection.

« Dans certains cas, présentant une gravité particulière, on sera même autorisé à dépasser cette dose de 5 mgs par injection.

« L'intervalle entre deux injections consécutives devra être d'au moins deux heures et, si possible, trois heures.

« Ces doses paraissent indispensables ; des doses moindres, même si le total quotidien reste élevé, peuvent n'être pas agissantes. Des doses aussi élevées peuvent être administrées impunément grâce à l'augmentation considérable de la tolérance à la strychnine au cours de la diphtérie maligne.

« Le traitement n'est efficace que s'il est commencé dans les cinq premiers jours à partir du début de l'angine. Au delà de cette date la guérison, ou l'absence de complications, ne peuvent plus être assurées avec certitude.

« a) Dans les formes malignes types et dans les angines communes graves, un délai de 2 à 4 jours est autorisé pour atteindre les doses nécessaires et accoutumer l'organisme au médicament. Le traitement préconisé dans ces formes n'offre pratiquement aucun risque.

« b) Dans les formes hypertoxiques, il faut d'emblée instituer des doses très élevées, sous peine de voir mourir le malade dans les premiers jours. L'extrême gravité de ces angines et leur évolution régulièrement fatale avec le traitement classique, autorisent à faire courir ainsi au malade certains risques thérapeutiques qui, du fait des moyens actuels à opposer à l'intoxication strychnique, ne présentent pas, le plus souvent, de gravité réelle.

« La durée du traitement doit être de 50 jours à partir du début de l'angine. Cependant, après une certaine date, variable avec la gravité de l'angine et avec l'absence ou l'existence de

complications, la dose initiale doit être diminuée progressivement.

« Le traitement strychnique ne doit être envisagé qu'associé à la sérothérapie. Pour cette dernière, les règles habituelles restent de mise.

« Le traitement strychnique n'élimine nullement l'emploi des tonicardiaques, dès que ceux-ci s'avèrent nécessaires. Avant tout est indiquée l'ouabaïne. L'emploi de la digitale par contre, comme le montrent les faits cliniques et expérimentaux, est à déconseiller.

« Le traitement strychnique intensif n'est possible qu'avec une surveillance constante du malade et une parfaite connaissance de la conduite à tenir, au cours du traitement, devant les différents incidents qui pourraient se produire.

« *Résultats* : Ce traitement a permis de réduire de façon considérable le taux de la mortalité dans la diphtérie maligne. S'il ne peut sauver les malades vus trop tardivement, il permet, par contre, d'obtenir, en principe, la guérison des formes traitées précocement quel qu'en soit le degré de gravité.

« Les cas bien traités ont évolué sans complication sauf quelques paralysies sans gravité et de la tachycardie dans les formes très graves. Les cas traités dans de mauvaises conditions, s'ils n'évoluent pas vers la mort, présentent tous, sans exception, des complications, soit paralysies extensives, soit troubles cardiaques graves.

« Le traitement des paralysies institué seulement au moment de leur constitution, n'a pas donné de résultats très nets.

« La strychnothérapie a été tolérée parfaitement dans la plupart des cas. Dans deux formes se sont produites des réactions graves chez des enfants dont l'état, en apparence désespéré, avait justifié un véritable traitement d'attaque. Si l'un a succombé, l'autre a guéri et cette guérison ne serait pas survenue, selon toute probabilité, si des doses de strychnine moindres avaient été administrées. »

A la clinique des maladies contagieuses des hôpitaux de Montpellier, M. le professeur agrégé JANBON a pu également

constater l'inocuité et les effets favorables de la thérapeutique strychnique à hautes doses. Ses observations ne sont pas encore assez nombreuses pour faire l'objet d'un exposé d'ensemble ; elles seront publiées ultérieurement.

En ce qui concerne l'étude expérimentale des actions combinées de la toxine diphtérique et de la strychnine chez l'animal, les travaux parus à ce jour sont extrêmement peu nombreux.

Nous devons signaler celui de DUJARRIC DE LA RIVIÈRE, TISSIER et LAFAILLE, sur « les effets des toxines diphtérique et tétanique chez les animaux soumis à l'action de certains poisons », la strychnine figurant parmi ces poisons.

Enfin, la thèse de JANNETTE-WALEN comporte un chapitre d'expérimentation sur la souris et sur le cobaye. Signalons que, lorsque a paru ce dernier travail, de beaucoup le plus important sur la question qui nous occupe, nos expériences personnelles étaient terminées. Nous aurons à revenir plus loin longuement sur les résultats des expériences de cet auteur, d'autant qu'ils ne sont pas toujours en accord complet avec ceux que nous avons personnellement obtenus.

CHAPITRE PREMIER

MÉTHODES ET TECHNIQUES D'EXPÉRIMENTATION

Notre premier but était de réaliser chez l'animal une intoxication diphtérique. L'animal d'expérience auquel nous nous sommes adressé est le cobaye : nous avons sacrifié au total 90 de ces animaux.

La toxine diphtérique utilisée dans ces expériences, possédait en 1932 un pouvoir flocculant de 7,2 unités par cc. et, à la même date, la dose minima mortelle pour le cobaye, était, en injection sous-cutanée, de 1/400^e de cc. Au moment où nous l'avons utilisée, cette toxine, vieillie, s'est montrée mortelle de façon inconstante à la dose de 1/400^e de cc. : la plupart des animaux ayant reçu cette dose par voie sous-cutanée (la seule que nous ayons employée) ont succombé après un délai variant de 1 à 2 mois, mais quelques-uns ont définitivement survécu.

Nous avons expérimenté des doses progressivement croissantes de 1/350^e, 1/300^e, 1/270^e, 1/250^e, 1/200^e, 1/170^e, 1/150^e de cc. Les dilutions ont toujours été faites à partir d'une première dilution à 1/100^e de la toxine dans de l'eau physiologique et préparées extemporanément. D'autre part, la quantité globale de liquide injecté a été de façon constante de 4 cc. de manière à éliminer, autant que faire se peut, la cause d'erreur relevant des quantités de la solution demeurées dans les récipients et la seringue utilisés pour l'injection.

Dans nos six premières expériences nous avons omis de diluer la toxine au 1/100^e et injecté par conséquent des quantités de toxine cent fois plus grandes que nous ne désirions.

Constatant cette erreur, 30 minutes après l'injection nous avons tenté d'y remédier en injectant immédiatement un demi-centimètre cube de sérum antidiphthérique : les animaux ainsi traités ont été remarquablement protégés et leur survie a été identique à celle des cobayes ayant reçu une dose cent fois moindre, mais non suivie d'injection de sérum.

Jusqu'à la dose de 1/300^e de cc. les survies obtenues sont d'assez longue durée. Dans les jours qui suivent l'injection sous la peau de l'abdomen on voit se former au niveau même du point injecté un œdème qui s'étend rapidement jusqu'à constituer un plastron des dimensions d'une pièce de 5 francs. Cet œdème devient progressivement de plus en plus dur et, vers le dixième jour, une escarre s'est constituée ; celle-ci se dessèche progressivement et devient noire ; un sillon d'élimination apparaît et les tissus, mortifiés par un processus de nécrose sèche, commencent à s'éliminer vers le vingtième jour. La surface dermique mise à nue par l'élimination de l'escarre se cicatrise rapidement, sans suppurer, et, deux mois après l'injection, si l'animal n'a pas succombé auparavant, les téguments ont repris un aspect normal.

Lorsque l'animal doit succomber on voit apparaître plus ou moins tôt des signes d'intoxication générale : le cobaye reste immobile, indifférent aux excitations, il cesse de s'alimenter. Bientôt la respiration et le rythme cardiaque s'accélèrent ; dans quelques cas on peut observer des paralysies tendant à se généraliser et précédant de peu la mort, mais ces phénomènes paralytiques ne sont pas constants.

L'importance de l'intoxication et la durée de la survie sont conditionnées, pour une dose donnée de toxine, par le poids des animaux : chez les animaux pesant de 250 à 400 gr., les doses de 1/250^e et 1/200^e de cc. nous ont donné des résultats assez remarquablement constants :

Avec 1/250^e de cc. la survie moyenne est de 5 jours.

Avec $1/200^e$ de cc. la survie moyenne n'est que de 3 jours.

Les doses supérieures à $1/200^e$ de cc. entraînent la mort le jour ou le lendemain de l'injection et ne se prêtent pas à des constatations intéressantes.

En définitive, l'injection sous-cutanée de très faibles doses de toxine diphtérique pure réalise, chez le cobaye, une intoxication souvent mortelle mais dont les symptômes ne rappellent que de fort loin les troubles observés en clinique au cours des diphtéries malignes. Pour nous rapprocher des conditions cliniques, nous avons, chez quelques animaux, utilisé une technique indiquée par RAMON pour l'obtention de paralysies diphtériques expérimentales chez le cobaye. Elle repose sur l'emploi d'une toxine à activité réduite par addition de formol (4,35 p. 1000) et par séjour de 22 heures à l'étuve à 37^o . Cette toxine atténuée, injectée dans les muscles d'une patte postérieure de cobayes de 280 à 300 gr., donne, selon RAMON, les résultats suivants :

1^o Injection de $1/8^e$ de cc. tue le cobaye en 4 à 5 jours.

2^o Injection de $1/20^e$ de cc. : apparition au quinzième jour et quelquefois au vingtième à vingt-cinquième jour d'une paralysie flasque du membre injecté. Dans les jours suivants, la paralysie s'étend au train postérieur puis au train antérieur. Enfin, des troubles cardio-pulmonaires (dyspnée, tachycardie) apparaissent et la mort survient par syncope ou asphyxie dans un délai de 35 à 40 jours et plus.

3^o Injection de $1/15^e$ de cc. l'évolution est identique mais plus courte, les phénomènes paralytiques évoluent en 10 à 15 jours ; la mort survient au 25^e à 30^e jour après l'injection.

4^o Injection de $1/30^e$ de cc. : la période de latence est plus longue, la paralysie apparaît au 20^e à 30^e jour, quelquefois plus tard, elle reste localisée et l'animal peut guérir.

En utilisant les doses de $1/15^e$, $1/12^e$ et $1/10^e$ de cc. de notre toxine préalablement traitée selon la technique fixée par RAMON, nous avons obtenu des résultats sensiblement identiques à ceux

rapportés ci-dessus. Il y a donc là une technique intéressante car les troubles morbides qui apparaissent chez l'animal sont relativement superposables à ceux que réalisent en clinique humaine les infections diphtériques graves.

Pour expérimenter l'action de la strychnine chez les cobayes préparés par une injection de toxine diphtérique, nous avons utilisé le sulfate neutre de strychnine en solution à 2 p. 1000 rigoureusement titrée, injectée sous la peau du dos.

La dose minima mortelle de sulfate de strychnine pour le cobaye se montre variable dans des proportions assez importantes : ZUNZ, dans ses éléments de pharmacodynamie spéciale, indique la dose de 3 mmgs à 3 mmgs 4 par kilogramme de poids, par la voie sous-cutanée. Pour DUJARRIC DE LA RIVIÈRE, elle est en moyenne de 0 gr. 005 par kilogramme. De nos expériences sur les cobayes neufs servant de témoins nous avons pu conclure que :

1^o La dose de 3 mmgs à 3 mmgs 4 est rarement mortelle ; sauf exception elle est tolérée et souvent sans accidents convulsifs.

2^o La dose de 5 mmgs est mortelle dans 50 p. 100 des cas provoque souvent un tétanos strychnique de durée et d'intensité variables.

3^o La dose de 6 mmgs provoque à coup sûr des accidents de strychnisme intense et prolongé et tue l'animal dans les trois quarts des cas.

4^o Enfin, la dose de 7 mmgs s'avère mortelle de façon pratiquement constante.

À la suite de l'injection sous-cutanée d'une dose mortelle ou infra-mortelle on observe les phénomènes suivants : 5 à 10 minutes après l'injection se manifestent une hyperexcitabilité et une hyperéfectivité de plus en plus marquées. Le moindre contact, un bruit, une lumière intense, provoquent des secousses

qui font sursauter l'animal, raidi sur ses pattes comme un animal à ressorts. Vers la dixième minute, avec les fortes doses dont nous parlons, brusquement apparaît le premier accès convulsif : une contracture intense des muscles extenseurs entraîne l'opisthotonos et le cobaye tombe sur le flanc. Les membres sont en extension extrême, le dos incurvé en arrière, la tête en hypertension. Cette phase tonique dure 10 à 60 secondes puis des convulsions cloniques se produisent pendant quelques secondes ; enfin, les muscles se relâchent et l'animal reste épuisé, sans bouger, jusqu'au moment où, spontanément ou à l'occasion d'une excitation quelconque, une nouvelle crise éclate. La respiration devient de plus en plus brève et de plus en plus lente. Finalement, seule la mâchoire inférieure reste animée de quelques mouvements spasmodiques et la mort survient par asphyxie pendant un dernier accès convulsif. Lorsque la dose mortelle n'a pas été atteinte les accès peuvent se prolonger pendant 2 heures et davantage. Progressivement ils s'espacent, l'animal se remet sur ses pattes et ne conserve plus qu'un degré rapidement décroissant d'hyperreflectivité, ce qui montre combien l'élimination de la strychnine est rapide.

Nous avons pu contrôler à deux ou trois reprises la justesse d'un détail de technique signalé par DUJARRIC DE LA RIVIÈRE : il arrive qu'ayant présenté des symptômes typiques d'intoxication, après les derniers spasmes, l'animal reste absolument comme mort, mais après plusieurs minutes de mort apparente, on le voit revenir progressivement à la vie.

Il est important de noter aussi l'absence constante d'accoutumance à la strychnine chez le cobaye (alors que celle-ci est très nette en clinique). LAUNOY n'a pu accoutumer cet animal à la strychnine. SCHLEGEL, STARK, ROBECCHI et HARE ont vainement tenté de le faire chez divers animaux. DUJARRIC DE LA RIVIÈRE note expressément dans ses expériences : « Contrairement à ce qui se passe pour les toxines, nous n'avons jamais réussi à donner par accoutumance aux animaux une immunité vis-à-vis de la strychnine. Bien que nous ayons injecté des doses très progressives, les animaux mourraient toujours quand on

arrivait à une dose déterminée, exactement comme si on avait injecté cette dose d'emblée. » JANNETTE-WALEN n'a pu, non plus, « constater expérimentalement une accoutumance au médicament ».

Sans avoir cherché nous-mêmes à vérifier ce fait nous nous croyons donc autorisés à éliminer le facteur accoutumance dans l'interprétation des résultats obtenus lorsque nous avons pratiqué chez le cobaye des injections répétées de strychnine.

CHAPITRE II

COMPTES RENDUS EXPÉRIMENTAUX

A) Tolérance des cobayes à la strychnine au cours de l'intoxication diphtérique.

a) TOLÉRANCE DES COBAYES PRÉPARÉS PAR INJECTION SOUS-CUTANÉE D'UNE DOSE DE TOXINE PURE N'ENTRAINANT LA MORT QU'APRÈS UN DÉLAI PROLONGÉ (1/500^e à 1/250^e de cc.)

1^o *Injection de 5 mmgs de sulfate de strychnine par kg de poids.*

Cette dose a été injectée 8 fois à des animaux d'un poids de 750 à 430 grs.

Ces animaux avaient reçu au préalable 1/500^e à 1/250^e de cc. de toxine.

La tolérance à la strychnine a été éprouvée dans un délai variant de 2 à 20 jours après l'injection de toxine, c'est-à-dire à une date où les animaux étaient en état de santé apparente parfaite.

6 cobayes neufs, d'un poids de 790 à 390 grs, ont servi de témoins.

RÉSULTATS. — a) Cinq fois il y a eu des accidents convulsifs dont la durée a varié de 15 minutes à 1 h. 20.

Trois fois les animaux n'ont pas présenté d'accidents convulsifs, l'intoxication ne se manifestant que par une hyperréflexivité persistant pendant 1 à 2 heures.

Les huit animaux ont survécu.

b) Six cobayes neufs témoins, d'un poids variant de 790 à 390 grs, ont reçu la même dose :

Deux d'entre eux n'ont pas présenté d'accidents convulsifs. Quatre ont présenté des accidents de durée sensiblement identique à ceux de la série précédente.

Trois des animaux seulement ont survécu.

2° Injection de 6 mmgs de strychnine par kg. de poids.

a) Injection pratiquée 10 fois dans les mêmes délais que pour la précédente série ; dans tous les cas, tétanos strychnique d'une durée de 45 minutes à 2 h. 15.

Huit survies — deux morts.

b) Huit cobayes neufs, témoins, de poids sensiblement identique, ont tous présenté des accidents de strychnisme intense.

Deux survies — six morts.

3° Injection de 7 mmgs de strychnine par kg. de poids.

a) Injection pratiquée 13 fois, dans les mêmes délais que pour les précédentes séries.

Dans tous les cas, tétanos strychnique intense.

Huit survies (après accidents d'une durée de 2 à 3 h.).

Cinq morts (12⁰ à 40⁰ minute).

b) Chez 9 cobayes témoins, de poids sensiblement identique :

Une survie (après accidents intenses prolongés pendant 2 h. 45 minutes).

Huit morts (9⁰ à 65⁰ minute).

4^o *Injections de 8 mmgs de sulfate de strychnine par kg de poids.*

Dose injectée 4 fois aux cobayes préparés par injection de toxine et 3 fois à des cobayes neufs de poids sensiblement identique :

Aucune survie, 7 morts après accidents ayant duré de 7 minutes à 1 h. 10.

TABEAU DES RÉSULTATS PRÉCÉDENTS

Strychnine	5 mmgs par kilogramme		6 mmgs par kilogramme		7 mmgs par kilogramme		8 mmgs par kilogramme	
	Mort	Survie	Mort	Survie	Mort	Survie	Mort	Survie
Injection préalable Toxine diphtérique	0	8	2	8	5	7	4	0
Témoins	3	3	6	2	8	1	3	0

*b) Tolérance des cobayes préparés par injection
de toxine diphtérique atténuée (technique RAMON).*

Chez 6 cobayes, d'un poids variant de 640 à 370 grs, injection dans les muscles de la cuisse postérieure gauche de 1/15^o à 1/8^o de cc. de toxine atténuée par formolisation (4,35/1000) et séjour de 22 heures à l'étuve à 37 degrés.

Cobaye 1 (poids : 560 grs) :

1/10^e de cc. toxine atténuée.

23 jours après : impotence complète du train postérieur.

A cette date, injection de 5 mmgs de strychnine par kg.

Survie sans accident.

Le lendemain, injection de 6 mmgs de strychnine par kg.

Mort une heure après l'injection.

Cobaye 2 (poids : 640 grs) :

1/10^e cc. toxine atténuée.

17 jours après : paralysie de la patte postérieure gauche.
A cette date, injection de 6 mmgs de strychnine par kg.
Mort 15 minutes après l'injection.

Cobaye 3 (poids : 600 grs) :

1/12^e de cc. toxine atténuée.

29 jours après, impotence complète du train postérieur, dyspnée, tachycardie.

A cette date, injection de 6 mmgs de strychnine par kg. —
Mort 16 minutes après l'injection.

Cobaye 4 (poids : 368 grs) :

1/8^e de cc. toxine atténuée.

6 jours après : paralysie de la patte injectée.

A cette date, injection de 5 mmgs de strychnine par kg. —
Mort 40 minutes après l'injection.

Cobaye 5 (poids 490 grs) :

1/12^e de cc. toxine atténuée.

24 jours après : paralysie complète du train postérieur.

A cette date, injection de 6 mmgs de strychnine par kg. —
Mort 25 minutes après l'injection.

Cobaye 6 (poids : 400 grs) :

1/15^e de cc. toxine atténuée.

21 jours après : paralysie de la patte injectée.

A cette date, injection de 6 mmgs de strychnine par kg. —
Mort 35 minutes après l'injection.

En résumé, la dose de 6 mmgs de strychnine par kg de poids éprouvée chez les six animaux précédents, présentant des signes indiscutables d'intoxication diphtérique (paralysie) a toujours été mortelle.

CONCLUSIONS

Les résultats des deux séries d'expériences rapportées ci-dessus apparaissent nettement discordants : la tolérance pour la strychnine de cobayes préparés par une injection de toxine atténuée n'est pas augmentée ; elle paraîtrait plutôt moindre que celle des cobayes neufs, pour lesquels la dose de 6 mmgs par kg de poids n'est pas mortelle de façon absolument constante.

En ce qui concerne, au contraire, les animaux de la première série préparés par injection préalable d'une faible dose de toxine pure, une augmentation de la tolérance à l'égard de la strychnine n'est pas douteuse : il suffit pour l'apprécier de considérer le tableau de la page 27.

Les expériences de cette première série encore que peu nombreuses, permettent quelques considérations accessoires. On peut noter d'abord que l'hypertolérance à la strychnine, obtenue grâce à la toxine diphtérique, est d'amplitude faible : si l'on tient compte de la variabilité individuelle manifeste de la tolérance du cobaye pour la strychnine (la dose minima mortelle varie de 4 à 6 mmgs par kg de poids), une tolérance anormalement élevée n'est probante que lorsqu'elle atteint 7 mmgs par kg. Or cette dose n'est supérieure que de 2 mmgs à celle que les animaux neufs tolèrent dans la moitié des cas et nous n'avons jamais vu les animaux, préparés par injection de toxine diphtérique, tolérer la dose de 8 mmgs par kg.

Combien de temps après l'injection de toxine l'hyper-tolérance commence-t-elle à se manifester, pendant combien de temps dure-t-elle ? Autant de questions auxquelles nos expériences trop peu nombreuses ne nous permettent pas de répondre avec précision. Il faudrait disposer d'un nombre d'animaux beaucoup plus grand, expérimenter méthodiquement sur une plus grande échelle, pour les résoudre. Il nous est possible cependant de donner quelques indications sur la durée approximative de

l'hypertolérance à la strychnine : 4 des cobayes de notre première série d'expériences ayant reçu une dose faible de toxine ont définitivement survécu à cette injection en raison vraisemblablement de la petitesse de la dose (1/500^e à 1/400^e de cc.) et du poids particulièrement élevé de ces animaux (750 à 500 grs). L'escarre produite au point d'injection s'est éliminée, la plaie laissée par son élimination s'est cicatrisée et, après un délai variant de 50 à 65 jours, ces 4 animaux étaient redevenus absolument normaux. A ce moment, il nous est nettement apparu que leur tolérance à la strychnine était redevenue ce qu'elle est chez le cobaye nèuf, car deux d'entre eux ont succombé à la suite de l'injection de 7 mmgs de strychnine par kg et les deux autres, à la suite de l'injection de 6 mmgs seulement par kg. Nous pouvons donc dire que seuls les animaux présentant encore des traces de lésions locales causées par l'injection de toxine, tolèrent les fortes doses de 6 et 7 mmgs de strychnine. Lorsque toute trace de lésion locale a disparu, l'injection de pareilles doses produit ses effets mortels habituels, comme si du même coup la toxine protectrice s'était entièrement éliminée. Ces quatre expériences nous semblent d'un grand intérêt car elles constituent en quelque sorte la contre-épreuve des précédentes. Elles prouvent qu'il y a bien dans l'organisme des cobayes ayant reçu de la toxine diphtérique quelque chose de changé et que cette modification leur permet de tolérer des doses de strychnine anormalement élevées.

Par contre, ceci étant admis, il est difficile d'expliquer pourquoi les cobayes de la deuxième série, lesquels présentaient des signes patents d'intoxication diphtérique (paralysies) ont témoigné, contrairement à notre attente, une sensibilité normale et peut-être même exagérée vis-à-vis de la strychnine.

Pour rendre compte de ces résultats contradictoires nous tendrions à supposer que l'hypertolérance à la strychnine n'existe que chez les animaux présentant une intoxication diphtérique fruste, telle qu'on l'observait chez les cobayes de notre première série. Lorsque l'intoxication est profonde, que des paralysies et quelquefois des troubles généraux ont apparu, la sensibilité à la

strychnine redevient normale. Elle arrive à dépasser celle des animaux neufs lorsque l'intoxication a encore progressé et épuise complètement les défenses de l'animal. Il nous a en effet été donné d'observer, au cours d'expériences dirigées dans un autre sens et dont le compte rendu se place plus loin, que, lorsque consécutivement à une injection de toxine pure, non atténuée, des troubles toxiques graves apparaissent, il n'est pas rare de voir les animaux succomber rapidement après injection d'une dose de strychnine n'excédant pas 2 ou 3 mms par kgs. Il faut convenir cependant que cette explication est loin d'être entièrement satisfaisante : elle est en désaccord avec l'expérience clinique ; celle-ci nous apprend en effet que la strychnothérapie est d'autant plus indiquée que la diphtérie est plus grave et que, dans les diphtéries les plus toxiques, les accidents d'intoxication strychnique ne sont pas plus fréquents et redoutables que dans les formes moins accentuées.

On voit donc quelle prudence doit être de règle dans l'interprétation des quelques résultats démonstratifs que nous avons obtenus, et, en fin de compte, la seule conclusion que nous nous croyons autorisé à en tirer est qu'il est possible de mettre en évidence chez certains cobayes ayant reçu au préalable une injection de toxine diphtérique une plus grande résistance à la strychnine. Encore convient-il de signaler que ces résultats expérimentaux ne concordent pas entièrement avec ceux qu'à obtenus un autre expérimentateur, M. FRANK JANNETTE-WALLEN, sur le même animal. Nous avons déjà signalé le travail très documenté que constitue la thèse de JANNETTE-WALLEN sur la strychnothérapie intensive de la diphtérie maligne. Cet auteur, comme nous, a cherché à vérifier expérimentalement l'existence d'une augmentation de la résistance vis-à-vis de la strychnine au cours de l'infection et de l'intoxication diphtériques : ses expériences sur les rats blancs prouvent que l'infection éberthienne (inoculation de bacilles d'Eberth) et l'infection diphtérique (inoculation de bacilles de Loeffler) entraînent une augmentation de la tolérance à la strychnine.

De même et sur le rat également, l'injection de toxine diph-

térique à doses suffisantes et néanmoins inoffensives pour l'animal, élève la dose minima mortelle de strychnine : « Cette tolérance est maxima 24 à 30 heures après l'injection de toxine ; tout en diminuant ensuite elle persiste pendant 4 à 5 jours. Après inoculation de doses de toxine mortelles, elle augmente par contre progressivement jusqu'au moment de la mort. Elle s'accroît enfin, proportionnellement à la quantité de toxine injectée, jusqu'à atteindre une limite maxima qui a pu atteindre le double de la dose minima mortelle habituelle. »

L'auteur ne rapporte pas de résultats du même ordre chez le cobaye ; celui-ci « tolérant souvent très mal les grosses doses répétées de strychnine et la dose minima mortelle variant chez lui dans des proportions beaucoup plus considérables que chez le rat. »

Comme on l'a vu, nous avons été personnellement assez heureux pour mettre en évidence chez cet animal, compte tenu des réserves que nous avons indiquées, une augmentation indiscutable de la dose minima mortelle de strychnine par l'injection préalable de toxine diphtérique.

B) Action de la strychnothérapie sur l'évolution de l'intoxication diphtérique expérimentale.

Nous avons essayé d'enrayer l'intoxication diphtérique chez le cobaye par des injections quotidiennes de strychnine.

Pour cela, nous avons utilisé un lot de cobayes pesant de 200 à 400 grs. Nous avons dit déjà que l'injection sous-cutanée de 1/250^e de cc. de notre toxine diphtérique entraîne la mort des cobayes de ce poids dans un délai qui varie de 3 à 5 jours ; 1/200^e de cc. de la même toxine les tue dans un délai de 2 à 3 jours.

Les animaux ont été divisés en deux lots : ceux du premier

recevant uniquement l'injection de toxine, ceux du deuxième recevant, dès le lendemain de cette inoculation, une injection quotidienne de 3 mmgs de sulfate de strychnine par kg de poids.

Comptes rendus expérimentaux

1^o INJECTION DE 1/200^e DE CC. DE TOXINE DIPHTÉRIQUE.

a) *Pas de traitement strychnique ultérieur.*

Nombre de cobayes utilisés : 10.

Durée de la survie : 2 jours dans 5 cas ;

3 jours dans 3 cas ;

4 jours dans 1 cas ;

6 jours dans 1 cas.

La durée moyenne de la survie peut être indiquée par le chiffre 2,9.

b) *Avec traitement strychnique ultérieur.*

Nombre de cobayes traités : 10.

Durée de la survie : 2 jours dans 3 cas ;

3 jours dans 3 cas ;

4 jours dans 2 cas ;

5 jours dans 1 cas ;

6 jours dans 1 cas.

La durée moyenne de la survie peut être indiquée par le chiffre 3,4.

2^o INJECTION DE 1/250^e DE CC. DE TOXINE DIPHTÉRIQUE.

a) *Pas de traitement strychnique ultérieur.*

Nombre de cobayes utilisés : 20.

Durée de la survie : 3 jours dans 3 cas ;
4 jours dans 4 cas ;
5 jours dans 9 cas ;
6 jours dans 2 cas ;
7 jours dans 1 cas ;
11 jours dans 1 cas.

La durée moyenne de la survie peut être représentée par le chiffre 5.

b) *Avec traitement strychnique ultérieur.*

Nombre de cobayes traités : 20.

Durée de la survie : 3 jours dans 1 cas ;
4 jours dans 4 cas ;
5 jours dans 6 cas ;
6 jours dans 7 cas ;
9 jours dans 1 cas ;
14 jours dans 1 cas.

La durée moyenne de la survie peut être représentée par le chiffre 5,7.

CONCLUSIONS

Il apparaît donc que le traitement par la strychnine augmente de façon notable la survie des cobayes ayant reçu une dose de toxine diphtérique mortelle en un temps déterminé.

L'analyse détaillée de nos expériences permet d'autre part quelques remarques intéressantes : nous avons noté d'abord que, chez les animaux arrivés à un stade d'intoxication diphtérique grave, traduite par l'absence complète d'appétit, l'immobilité, l'absence de réactions aux excitations, la chute des poils, l'hypotonie générale de la musculature, la dyspnée et la tachycardie, l'injection de strychnine amène rapidement une amélioration nette : l'animal, dès après l'injection, est moins flasque, réagit mieux aux excitations, recommence à remuer, quelquefois à

manger. Dans de tels cas, une survie notable peut être espérée.

Par contre, lorsque l'intoxication a atteint un degré plus avancé encore, lorsque la phase agonique, qui se prolonge souvent pendant plusieurs heures, est imminente, l'injection de strychnine hâte la mort de l'animal. Dans une dizaine de cas nous avons vu les cobayes succomber quelques minutes après l'injection de strychnine comme si ces organismes à bout de résistance ne pouvaient plus faire les frais de l'intoxication médicamenteuse surajoutée.

Il faut noter encore que dans aucun cas il ne nous a été permis d'obtenir une survie définitive. Celle-ci est même de durée très limitée. Chez 3 animaux, nous avons essayé d'intensifier le traitement en multipliant les injections de strychnine (3 mms par kg de poids toutes les 8 heures) : la survie a l'inoculation de 1/250^e de cc. de toxine a été respectivement de 4,5 et 7 jours, donc pas nettement supérieure à celle des animaux traités par injection quotidienne unique.

En définitive, si la preuve expérimentale de l'efficacité du traitement strychnique de l'intoxication diphtérique peut être faite, il faut reconnaître que cette efficacité est inconstante et en tout cas toute relative. Même avec cette réserve les résultats de nos expériences sur ce point ne sont pas en parfait accord avec ceux qui sont rapportés dans la thèse de FRANK JANNETTE-WALEN déjà citée : malgré de très nombreuses expériences il n'a pas été possible à cet auteur d'obtenir des résultats positifs chez le cobaye. « Nous avons, dit-il, de différentes manières, essayé d'enrayer l'intoxication diphtérique par des injections isolées de strychnine. Un traitement, même extrêmement intensif (19 injections en 60 heures), n'est pas arrivé à sauver les animaux inoculés. » En ce qui concerne les cobayes, JANNETTE-WALEN n'indique que les méthodes employées puisque, dit-il, « les résultats n'ont pas été concluants ». Avec les rats par contre, si l'évolution mortelle n'a pu être enrayerée par la strychnothérapie intensive, celle-ci a été retardée de 2 à 3 jours sur celle des animaux témoins. Ces derniers résultats sont en parfaite concordance avec ceux que nous avons obtenus chez le cobaye.

CHAPITRE III

ESSAI D'INTERPRÉTATION PATHOGÉNIQUE

S'il est vrai, ainsi que l'expérience clinique et l'expérimentation sur l'animal s'accordent à le prouver, que d'une part la toxine diphtérique exerce sur l'intoxication par la strychnine une action empêchante et que d'autre part une strychnothérapie intensive diminue ou au moins retarde les effets néfastes de l'intoxication diphtérique, quelle interprétation pathogénique peut-on invoquer pour rendre compte de ces faits ?

Nous en sommes sur ce point réduits à des hypothèses et ce ne sont certes pas les quelques expériences rapportées ici qui peuvent apporter la solution d'un problème aussi complexe. Cependant, l'étude des travaux effectués à ce jour, tant du point de vue clinique que du point de vue expérimental, sur la strychnine d'une part, sur la toxine diphtérique et la diphtérie d'autre part, apportent sur ce sujet des éléments d'appréciation intéressants.

Notons en premier lieu que la notion d'une augmentation pathologique de la tolérance à la strychnine n'est pas nouvelle et spéciale à la diphtérie, fort loin de là. Des variations considérables de cette tolérance dans le sens d'une augmentation avaient pu déjà être mises en évidence dans de nombreuses circonstances pathologiques : il en est ainsi dans tous les cas d'atteinte organique grave : shock traumatique, grands blessés,

(HARTENBERG), adynamie des infections aiguës graves (grippe typhoïde), convalescence des maladies graves, états cachectiques, toutes circonstances où une strychnothérapie intensive a pu être instituée sans dommage et avec des résultats intéressants. FRANK JANNETTE-WALLEN a même pu établir expérimentalement qu'une infection générale, telle que celle provoquée par le bacille typhique, élève considérablement chez la souris la dose minima mortelle de strychnine.

Un résultat identique est obtenu en réalisant chez l'animal un état d'anaphylaxie digestive chronique par absorption prolongée de substances protéiques.

Mais ce sont surtout certaines intoxications qui créent, à l'égard de la strychnine, une tolérance très élevée. Toutes les intoxications par les dépresseurs centraux peuvent être mentionnées : cocaïne, hachisch, morphine, venins et, tout particulièrement, intoxication par l'alcool et par les barbituriques. L'intoxication par les barbituriques fournit l'exemple le plus frappant d'une hypertolérance énorme vis-à-vis de la strychnine. Des nombreux travaux parus sur ce sujet s'est dégagée la notion de l'existence, entre strychnine et barbiturique, d'un antagonisme réversible par formation d'un complexe strychno-barbiturique, complexe moins toxique que ne le sont les corps qui lui ont donné naissance. D'autre part, lorsque le complexe strychno-barbiturique s'est formé, il se crée, entre ce complexe et le barbiturique restant, une action d'antagonisme et d'antidotisme (DE LAVERGNE et KISSEL).

Pour en revenir à notre sujet, trois hypothèses, à priori, peuvent être invoquées pour expliquer la protection réciproque strychnine-toxine diphtérique : la phylaxie, l'antidotisme et l'antagonisme.

1. **Hypothèse de la phylaxie.** — La phylaxie, née des conceptions et des expériences de BILLARD, fournit une explication très élégante des phénomènes qui nous occupent : toxine diphtérique et strychnine sont deux substances également neurotropes et l'on peut concevoir que la fixation préalable de l'une

d'elles sur la cellule nerveuse s'oppose à la fixation ultérieure de l'autre.

Ainsi dans notre première série d'expériences on pourrait admettre que le système nerveux de l'animal, imprégné de toxine est devenu moins apte à fixer l'alcaloïde, d'où possibilité de résister à l'injection de doses habituellement mortelles. Dans notre deuxième série d'expériences un mécanisme inverse entretrait en jeu : la strychnine, injectée précocément et de façon répétée après inoculation initiale de toxine, gagnerait celle-ci de vitesse et mettrait obstacle à la fixation de la toxine sur la cellule nerveuse.

Cette conception suscite immédiatement une objection : la phylaxie, ainsi que l'a fait remarquer FLANDIN à propos de la protection réciproque strychnine-barbiturique, ne peut jouer que si les deux toxiques se localisent sur les mêmes régions. Or, il est admis que la strychnine agit de façon prépondérante sur la moelle épinière alors que la toxine diphtérique exerce son action principale sur les centres encéphaliques ainsi qu'en témoigne la fréquence de la paralysie vélo-palatine et des accidents bulbaires. L'objection n'est pas sans valeur, néanmoins elle n'est pas absolue, car il est permis de supposer que la toxine et la strychnine employées aux doses considérables servant à l'expérimentation peuvent diffuser à tout l'axe cérébro-spinal.

Par contre, si l'on admet que la toxine diphtérique ne s'achemine que lentement vers les centres nerveux, ce qui permet d'imaginer que la strychnine, diffusant plus rapidement, vient lui opposer une barrière, comment comprendre que des animaux ayant reçu une injection de toxine résistent déjà à des doses mortelles de strychnine après un délai qui ne dépasse pas 2 ou 3 jours ? De plus, et sans que nos expériences, trop limitées en nombre, permettent d'apporter de grandes précisions à cet égard, il nous a souvent été donné d'observer que des animaux, préparés par l'inoculation préalable de toxine, présentent, à l'occasion des injections de strychnine, des phénomènes convulsifs aussi précoces, aussi intenses et aussi prolongés que les animaux neufs, même lorsqu'ils doivent finalement survivre. En outre,

le fait qu'expérimentalement le pouvoir protecteur exercé par la strychnine n'a qu'une durée très éphémère et que les survies obtenues ne dépassent pas quelques jours, n'est pas non plus en faveur d'un mécanisme phylactique. Si enfin, l'on abandonne le point de vue expérimental pour le point de vue clinique, il faut ainsi que le fait remarquer JANNETTE-WALEN « se rappeler que la toxine est sécrétée au niveau du foyer amygdalien et doit, pour atteindre les différents viscères, emprunter la voie circulatoire où, au fur et à mesure de sa production, elle est neutralisée par l'antitoxine. Le phénomène de la phylaxie ne serait donc à considérer que dans ces cas où la toxine peut atteindre directement par voie nerveuse ascendante (nerf du voile du palais) les centres nerveux supérieurs. De plus, un phénomène phylactique plus généralisé donnerait lieu, aux doses employées, à des intoxications strychniques. »

En définitive, la phylaxie de BILLARD ne saurait rendre compte de la protection réciproque strychnine-diphthérie.

2. **Hypothèse de l'antidotisme.** — La deuxième hypothèse est celle d'un antidotisme des deux toxiques : se produit-il dans l'organisme qui les renferme des réactions de l'un sur l'autre, de l'ordre par exemple des processus d'adsorption admis pour la neutralisation toxine-antitoxine ?

On connaît des procédés permettant la neutralisation des propriétés toxiques, tant de la strychnine que de la toxine diphthérique : c'est ainsi que le permanganate de potasse neutralise par oxydation à peu près son poids de strychnine (A.C. MARIE). L'adrénaline exerce également une action empêchante sur la résorption de la strychnine (EXNER, A.-C. MARIE, FALTA et INEOVIC). H. VINCENT a fait connaître l'existence de complexes strychnine-savon (cryptostrychnine).

En ce qui concerne la toxine diphthérique son pouvoir toxique peut être neutralisé, *in vitro*, par diverses substances : la lano-line, l'éthanal, le benzaldéhyde, l'acroléine, l'aldéhyde crotonique, l'urotropine, le formol, certains produits d'hydrolise du glucose se sont montrés actifs à ce point de vue (ANDERSON,

RAMON) et selon PICO et MIRAVENT, ces faits seraient de nature à permettre d'envisager la possibilité d'une chimiothérapie des toxémies. De même la quinine possède à l'égard de la toxine diphtérique une activité antitoxique *in vitro* et exerce, *in vivo*, une très légère action préventive mais aucune action curative et, l'oléate de soude entraînerait une destruction définitive de la toxine (NÉLIS). L'oxynaphtoate de sodium exerce sur la toxine diphtérique une neutralisation élective (VINCENT et VELLUZ).

Mais nous retiendrons surtout l'action réciproque de la strychnine et des barbituriques. Peut-on établir un parallèle pathogénique entre cette action et celle de la strychnine et de la toxine diphtérique ? Un caractère différencie l'action de la strychnine sur la toxine de son action sur les barbituriques, c'est que l'injection simultanée de toxine et de strychnine ne provoque pas de diminution de la toxicité de cette dernière, ce qui montre ici qu'il ne s'agit nullement de phénomènes d'adsorption réciproque. Les expériences de DUJARRIC DE LA RIVIÈRE, TISSIER et LAFAILLE sur les « effets de la toxine diphtérique sur les animaux soumis à l'action de certains poisons » (et parmi eux la strychnine) n'ont pas permis à ces auteurs de noter, *in vitro*, de phénomènes intéressants à la suite du mélange toxine-strychnine. Si, par contre, *in vivo*, ils ont pu voir que l'injection au cobaye d'une dose mortelle de strychnine plus une demi-dose mortelle de toxine diphtérique entraîne une mort retardée par rapport à la toxine seule, FRANK JANNETTE-WALEN, dans sa thèse, note implicitement que l'inoculation simultanée de toxine et de strychnine au rat blanc n'entraîne pas de modification de la dose minima mortelle.

On ne saurait donc admettre pour expliquer la protection réciproque, strychnine-toxine diphtérique, la formation d'un complexe identique à celui que DE LAVERGNE et KISSEL ont isolé dans la strychnothérapie du barbiturisme.

3. **Hypothèse de l'antagonisme.** — Reste la conception d'un antagonisme entre la toxine diphtérique et la strychnine : elle

mérite de nous arrêter car ces deux poisons jouissent de propriétés physiologiques indiscutablement opposées.

Tout d'abord, l'un et l'autre essentiellement neurotropes, ils exercent sur le système nerveux une action nettement antagoniste.

La strychnine produit essentiellement une augmentation de l'excitabilité médullaire qui se traduit par les convulsions : c'est le type des excitants médullaires ; elle augmente le tonus musculaire et entraîne une diminution considérable des chronaxies nerveuses ; son action excitante s'étend aux centres bulbaires et en particulier au centre respiratoire sur lequel cette action est presque élective et se traduit par l'augmentation de la fréquence et de l'amplitude de la respiration (cette action explique en partie son efficacité dans le coma barbiturique où la mort résulte souvent d'une inhibition de ce centre).

A l'opposé, la toxine diphtérique apparaît essentiellement dépressive et paralysante : elle entraîne une dépression bulbaire profonde et une élévation du seuil de l'excitabilité neuro-musculaire se traduisant par une augmentation de la chronaxie (cette action explique certaines des manifestations pathologiques caractéristiques de la diphtérie maligne).

Si l'on envisage l'action cardio-vasculaire des deux poisons le même antagonisme apparaît :

La strychnine agit sur le système de conduction intra-cardiaque en régularisant la conduction entre l'oreillette et le ventricule. Ses actions tonocardiaque et hypertensive sont plus discutées mais l'action heureuse de la strychnine sur les troubles de la conduction intracardiaque n'est pas douteuse et l'on sait avec quelle fréquence la diphtérie toxique perturbe gravement le rythme du cœur.

Antagonisme encore de la toxine et de l'alcaloïde en ce qui concerne leur action respective sur les glandes surrénales : on peut lire dans les *Eléments de pharmacodynamie* de ZUNZ : « L'injection sous-cutanée de 0,2 à 0,25 mms de strychnine par kg augmente, chez le chien, le nombre des polynucléaires et cette hyperleucocytose est uniquement due à une décharge d'adré-

naline, car elle ne se produit pas chez les animaux décapsulés, chez lesquels on observe même, le plus souvent, une diminution des globules blancs » ; et plus loin : « La strychnine amène une décharge d'adrénaline dans le sang. Cette décharge peut être considérable chez le chat et le chien d'après STEWART et ROGOFF, la strychnine décuplerait parfois l'excrétion d'adrénaline dans le sang veineux surrénal. »

On sait, au contraire, avec quelle fréquence l'intoxication diphtérique frappe les glandes surrénales. FRANZ LUKSCH avait déjà montré que l'injection de toxine diphtérique fait diminuer l'adrénaline des surrénales du lapin et du chien ; selon SHIZO MIKAMI l'administration intraveineuse de toxine diphtérique provoque régulièrement une hyperglycémie notable chez le lapin, pourvu que la dose soit assez forte pour tuer l'animal dans les 24 heures. Cette intoxication détermine également une perte notable du stock d'adrénaline contenu dans les surrénales. La résection bilatérale des splanchniques empêche et l'hyperglycémie et l'épuisement des capsules en adrénaline.

LOURQUAND et LEULIER puis LOURQUAND, SÉDALLIAN et CŒUR ont repris ces expériences et étudié, sur le cobaye, la sécrétion surrénale en adrénaline au cours de l'intoxication diphtérique expérimentale. Ils concluent de leurs recherches que l'adrénaline, tant décelable que virtuelle, disparaît rapidement au cours de cette intoxication et que les surrénales se vident également de leur acide ascorbique, la toxine diphtérique déséquilibrant la composition chimique de la cortico-surrénale comme celle de la partie médullaire.

Enfin, il faut retenir, pour terminer, que l'expérience clinique permet d'attribuer à la strychnine un effet stimulant sur l'organisme tout entier. Cet effet est particulièrement utile lorsque l'organisme doit lutter contre une toxi-infection entraînant une atteinte profonde de l'état général, telle que la réalise la diphtérie maligne.

L'on peut donc mettre en évidence un antagonisme fonctionnel de la toxine et de la strychnine, mais il ne semble pas que ces quelques faits d'antagonisme suffisent à expliquer à eux seuls

l'accroissement de la tolérance à la strychnine dans la diphtérie et l'action presque spécifique de la strychnine dans l'intoxication diphtérique.

CONCLUSIONS

FRANK JANNETTE-WALEN, dans sa thèse, admet que « l'augmentation de la tolérance à la strychnine pendant l'intoxication diphtérique peut être expliquée :

« 1^o au début, par la fixation de toxine sur les cellules nerveuses ;

« 2^o plus tard, par une inhibition persistante de leur fonctionnement, même lorsque la toxine en a été détachée, faisant persister l'élévation du seuil de l'excitabilité bulbo-médullaire. »

Quant à l'action de la strychnine sur l'intoxication diphtérique, elle se ferait par trois mécanismes différents :

« 1^o par un phénomène de déplacement libérant les cellules imprégnées peu profondément et permettant à l'antitoxine de neutraliser cette dernière, la strychnine n'arrivant d'ailleurs à libérer les cellules qu'en servant de mordant à l'antitoxine ;

« 2^o par un antagonisme fonctionnel de la strychnine et de la toxine se manifestant particulièrement par la diminution des chronaxies nerveuses par la strychnine, leur augmentation par la toxine.

« 3^o enfin, par une action stimulante de la strychnine, nécessaire pour le fonctionnement des organes plus ou moins profondément lésés par la toxine, action nullement spécifique. »

Nous ne saurions personnellement admettre sans réserve le premier mécanisme invoqué, car nous avons été assez heureux pour prolonger, de façon notable, la survie de cobayes ayant reçu de la toxine diphtérique à doses mortelles, sans leur injecter, à aucun moment, de l'antitoxine et par l'action de la seule strychnothérapie.

A notre sens le mécanisme pathogénique d'une protection réciproque entre la strychnine et la toxine diphtérique, dont il est cependant possible de faire la preuve sur l'animal, reste à l'heure actuelle purement hypothétique. Il est vraisemblablement d'une grande complexité et un très grand nombre de faits expérimentaux nouveaux devront être réunis pour le pénétrer, en permettant une discrimination parmi les hypothèses que soulève l'action de la strychnine dans la diphtérie maligne.

CONCLUSIONS

1° Il est possible, par l'expérimentation sur le cobaye, de confirmer les résultats de l'expérience clinique qui démontrent que dans la diphtérie maligne l'adjonction à la sérothérapie d'une strychnothérapie intensive possède une remarquable efficacité et constitue une arme nouvelle transformant le pronostic de cette redoutable affection ; que d'autre part cette strychnothérapie est possible, grâce à l'existence d'une augmentation notable de la tolérance vis-à-vis de la strychnine chez les sujets atteints de diphtérie maligne.

Nos expériences sur le cobaye établissent en effet que :

- a) l'injection préalable de toxine diphtérique augmente la dose minima mortelle de strychnine ;
- b) les injections répétées de strychnine prolongent la survie des cobayes inoculés avec une dose mortelle de toxine diphtérique.

Chacune de ces deux affirmations doit, cependant, être tempérée par quelques réserves, car la tolérance du cobaye à l'égard de la strychnine offre des variations individuelles importantes : une hypertolérance n'est mise en évidence que de façon inconsistante, elle ne se manifeste pas chez certains animaux présentant des signes indiscutables d'intoxication diphtérique ; enfin lorsqu'elle existe, cette hypertolérance reste de très faible étendue.

De même, la prolongation de la survie des cobayes traités

par la strychnine est inconstante, de faible durée, et aucune survie définitive n'a pu être obtenue.

2° Le mécanisme pathogénique de la protection réciproque strychnine-toxine diphtérique ne peut être actuellement précisé. On peut cependant supposer que dans ce mécanisme, vraisemblablement complexe, entrent en jeu : des actions directes de la strychnine sur la toxine diphtérique imprégnant les divers organes ; — des actions anagotoxiques (phylaxie) ; — des actions antagonistes multiples ; — une action stimulante générale de la strychnine.

En ma qualité de Censeur de
tour j'ai lu la Thèse ayant pour
titre :

*Contribution expérimentale à
l'étude de la strychnothérapie in-
tensive de la diphtérie maligne,*

par M. André SAUVY.

Je pense que la Faculté peut en
permettre l'impression.

Montpellier, le 5 Juillet 1936.

Le Professeur,
LISBONNE

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Montpellier, le 7 Juillet 1936.

Le Recteur,
TAILLIART.

Vu :

Montpellier, le 6 Juillet 1936.

Le Doyen,
EUZIÈRE.

BIBLIOGRAPHIE

- ARLOING, LANGERON et SPASSITCH. — Action prévent. du choc anaphyl. sur l'intox. strychn. exp. (*C. R. Soc. Biol.*, 47, XCIV, 1926.)
- BAUDRAN. — Action des oxydants sur la strychnine. (*C. R. Acad. des Sciences*, 1904, t. 139, p. 1000.)
- BAMBERGER et WENDT. — Rôle de l'hormone surrénale et de la vitamine C. dans l'intox. dipht. (*Klin. Wochschr.*, 15 juin 1935, p. 846.)
- BIBERFELD. — Action de la strychnine sur le centre resp. (*Pfüger's Arch. f. d. ges. physiol.* 266, c III, 1904.)
- BILLARD (G.). — Phylaxie non spécifique et immun. spécifique. (*C. R. Soc. Biol.*, 1927, 96° T. p. 503.)
- Immunisation non spécifique et neurotoxines. (*C. R. Soc. Biol.*, 1926, 95° T, p. 546.)
- Pouvoir anagotoxique des eaux de Saint-Nectaire sur la toxine dipht. *in vitro* et *in vivo*. (*C. R. Soc. Biol.*, 1926, 95° T, p. 75.)
- BLAZZO. — Effets de la strychn. sur l'excit. galv. des nerfs. (*Arch. int. de pharmac. et de thérap.*, 475, XLIX, 1934.)
- CHAUCHARD (A. et B.). — Analyse chronaximétrique de l'antagonisme strychn. barbit. sur le syst. nerveux. (*C. R. Soc. biol.*, 1934, p. 1584.)

- DEBRÉ, RAMON et UHRY. — A propos des paralysies diphtériques. (*Bull. Soc. Méd. Hôp.*, 18 janvier 1935 ; v. la discussion.)
- DUCHON (L.). — Neutralis. des tox. dipht. hautement toxiques par le bacille pyocyanique. (*C. R. Soc. biol.*, 99^o T, p. 777.)
- DUJARRIC DE LA RIVIÈRE, TISSIER et LAFFAÏLE. — Sur les effets des tox. dipht. et tétan. chez les animaux soumis à l'action de certains poisons. (*C. R. Soc. biol.*, 1927, 97^o T, p. 609.)
- EDMUNDS, LLOYD et ARBOR. — Action de la strychn. sur les surrénales. (*Journ. of lab. clin. med.*, 1923, VIII, 563.)
- EXNER. — Effets de la strychn. chez les animaux soumis à l'action de l'adrén. (*Zeitsch. f. Heilk.*, 1903, t. 4, p. 402.)
- FALTA et INOVIC. — Injection d'un mélange adrénaline-azotate de strychnine, chez le cobaye. (*Berl. Klin. Wochenschr.*, 1909, t. 43, p. 1329.)
- GOLD. — Variations de la tolér. à la strychnine au cours des hémor. (*Journ. of pharm. s. exp. thév.*, 291, XXXI, 1927.)
- HARTENBERG. — La strychn. à doses intensives. (*Presse Médicale*, 25 janvier 1913.)
- La strychn. chez les grands blessés. (*Soc. de méd. de Paris*, 29 nov. 1919.)
- JANNETTE-WALEN (F.). — Strychn. et strychnothérapie intensive. (Maloine, 1936.)
- JERREY, GAZYL et BARANYAI. — Action adoucissante de l'ac. ascorbique sur l'intox. dipht. chez le cobaye. (*Deut. med. Woch.*, Ann. 62, N^o 1, p. 54.)
- LAHOUSSE. — Influence du sulfate de strychnine sur le rythme du cœur. (*Arch. int. de pharm. et de thév.*, III, V, 1899.)
- LAPICQUE. — Étude chronaxique de la strychn. (*C. R. Soc. Biol.*, 1913, p. 1012.)
- LAUNOY. — Peut-on accoutumer le cobaye à la strychnine ? (*C. R. Ac. des Sc.*, 1911, p. 1618.)

- LAVERGNE (DE) et KISSEL. — Le complexe strychno-barbit.
(*Presse méd.*, 11 mars 1936.)
- LESNE. — Bons résultats dans les formes très graves de paral.
dipht. par strychn. à fortes doses. (*Soc. méd. des Hôp. de
Paris*, 18 janvier 1935 ; discussion.)
- LIBERSON, NEOUSSIKINE et UHRY. — Modific. des chronaxies
musculaires dans la paral. dipht. experiment. (*C. R. Soc.
Biol.*, 25 février 1933.)
- LUKSCH (F.). — Intox. dipht. et adrénal. chez le lapin et le
chien. (*Wien. Klin. Wochenschr.*, T. XVIII, 14, p. 345.)
- MARIE (A.-C.). — Sur la neutralis. des propriétés tox. du sulfate
n. de strychn. (*Ann. Inst. Pasteur*, t. 48, 1932, p. 449.)
- MOURIQUAND, LEULIER et SEDALLIAN. — Tox. dipht. et adrén-
aline des surrénales. (*C. R. Soc. Biol.*, mai 1927.)
— Tox. dipht. et cortico-surrén. (*C. R. Soc. Biol.*, 1927,
t. 95, p. 1923.)
- MOURIQUAND et LEULIER. — Adrén. virtuelle dans l'intox.
dipht. (*Presse Méd.*, 29 juin 1927.)
- NÉLIS (P.). — Action de la quinine sur la tox. dipht. (*C. R.
Soc. Biol.*, 1925, p. 1117.)
— Toxine dipht. et oléate de soude. (*C. R. Soc. Biol.*, 1924,
p. 1159.)
- PAISSEAU, BRAILLON, VAILLE. — Trait. des dipht. malignes par
la strychn. à fortes doses. (*Bull. Soc. Pédiatrie*, Paris, n° 1,
janvier 1936.)
- PIDCO (C.) et MIRAVENT. — Action de quelques substances sur
l'intox. et l'infection dipht. expér. (*C. R. Soc. Biol.*, t. 94,
1926, p. 484.)
- POINSO. — La diphtérie maligne. (Masson, 1935.)
- RAMON (G.). — Mode d'action et constitution de la tox. dipht.
(*C. R. Soc. Biol.*, t. 113, 1931, p. 613.)

- RAMON, DEBRÉ et UHRY. — La paral. dipht. expér. (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, t. 22, 1934 ; *C. R. Soc. Biol.*, t. 109, 1932, p. 724 et 1349.)
- SHOZO MIKAMI. — Glycémie et stock d'adrénaline des surrénales du lapin dans l'intox. dipht. (*Bull. Inst. Pasteur*, t. 24, 1926, p. 493.)
- STEWART et ROGOFF. — Action de la strychn. sur la sécrétion adrén. (*Arch. f. exp. path. et pharm.* 52, C. III, 1924.)
- SUDMERSEN et GLENNY. — Variations de la susceptibilité des cobayes à la tox. dipht. (*Journ. of hyg.*, t. IX, Doc. 1909.)
- UHRY. — Étude exp. des paral. dipht. (*Thèse*, Paris, 1933.)
- VELLIZ (L.). — Recherches sur les complexes strychnine-savons. (*C. R. Soc. Biol.*, t. 103, 1930, p. 303.)
- VINCENT et VELLUZ. — Action antitoxique spéciale de l'oxynaphtoate de sodium sur la toxin. dipht. (*C. R. Acad. des Sc.*, 17 mai 1932.)
- ZUNZ. — Éléments de pharmacodynamie spéciale.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je reste fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !
